



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Bob1 enhances ROR γ t-mediated IL-17A expression in Th17 cells through interaction with ROR γ t. (Bob1は ROR γ tとの結合によりTh17細胞のIL-17A産生を制御する)
Author(s) 著者	池上, 一平
Degree number 学位記番号	甲第3104号
Degree name 学位の種類	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2020-09-30
Original Article 原著論文	Biochem Biophys Res Commun. 2019 Jul 5;514(4):1167-1171
Doc URL	
DOI	10.1016/j.bbrc.2019.05.057
Resource Version	Publisher Version

博士論文の要約

氏 名	池上 一平
<p>【論文題名】</p> <p>Bob1 は RORγt との結合により Th17 細胞の IL-17A 産生を制御する</p> <p>【研究目的】</p> <p>IL-17A は炎症を誘導し、多発性硬化症などの自己免疫疾患の病態形成にも深く関与するサイトカインである。CD4 陽性ヘルパーT(CD4⁺ T)細胞サブセットうち、Th17 細胞は IL-17A を産生する一方で、その機序には未だ不明な点が残されている。本研究ではマウス病態モデルを用いて、CD4⁺ T 細胞機能を調節する転写共役因子 Bob1 (Pou2af1) の Th17 細胞における機能の解明を目的とした。</p> <p>【研究方法】</p> <p>多発性硬化症のマウスモデルとして実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) を Bob1 欠損マウスと野生型マウスに誘導し、EAE 症状スコアを経日的に評価した。さらに EAE 症状発症初期 (第 15 病日目) において、所属リンパ節における CD4⁺ T 細胞の IL-17A 産生能をフローサイトメトリーにて解析した。Bob1 による IL-17A 産生機構をレポーターアッセイで評価し、免疫沈降法により Th17 細胞のマスター転写因子である RORγt と Bob1 との結合性を検討した。</p> <p>【研究成績及び考察】</p> <p>EAE を誘導したところ、野生型マウスと比べて Bob1 欠損マウスでは EAE 症状スコアの低下と、CD4⁺ T 細胞における IL-17A 産生の減少を認めた。この実験事実は CD4⁺ T 細胞の IL-17A 産生を Bob1 が正に制御することを示唆した。Bob1 による IL-17A の産生調節機構を探るために IL-17A 遺伝子のレポーターアッセイを行ったところ、Bob1 は RORγt の IL-17A 転写活性を増強させる結果が得られた。また、免疫沈降法により Bob1 は RORγt と結合する事実を見出した。この結果を踏まえて Bob1 と RORγt との結合部位を検討した結果、RORγt のリガンド結合ドメインに Bob1 が直接的に結合することが判明し、この作用により IL-17A の産生を制御すると考えられた。</p> <p>【結論】</p> <p>DNA 結合部位を欠く Bob1 は、転写因子 Oct1 と結合して転写活性を制御することが知られていたが、本研究の in vivo ならびに in vitro の解析から、Bob1 は Th17 細胞のマスター転写因子である RORγt と会合して IL-17A の転写活性を調節する新たな機構が示された。今後 Bob1 の機能的役割に着目して研究を進めることにより、Th17 細胞が関連する炎症反応や免疫応答の病態背景がより明確になる可能性がある。</p>	